



TITLE:

Bidirectional effects of dexmedetomidine on human platelet functions in vitro(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kawamoto, Shuji

CITATION:

Kawamoto, Shuji. Bidirectional effects of dexmedetomidine on human platelet functions in vitro. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19565>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-11-06に公開

京都大学	博士（医学）	氏 名	川 本 修 司
論文題目	Bidirectional effects of dexmedetomidine on human platelet functions <i>in vitro</i> (in vitro におけるヒト血小板機能に対するデクスメデトミジンの二方向性作用)		
(論文内容の要旨)			
<p>選択的α_2アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジン(DEX)はイミダゾリン (I) 受容体に対する親和性も有することが知られているが、鎮静作用、鎮痛作用、抗不安作用などの薬理作用を示し、集中治療領域における患者の鎮静に広く用いられている。ヒト血小板にはα_2アドレナリン受容体とイミダゾリンI_1およびI_2受容体が存在するので、DEXが血小板機能に影響する可能性があるが、DEXが血小板機能に及ぼす作用は詳細に検討されていない。本研究では、ヒト血小板におけるDEXの作用を明らかにするため、健常者末梢血から調製した血小板多血漿を用いて光透過法あるいは散乱光法により血小板凝集に対するDEXの影響を検討した。さらに、DEXの血小板作用の機序を検討するため、enzyme immunoassay法により洗浄血小板中のcyclic adenosine monophosphate(cAMP)、cyclic guanosine monophosphate(cGMP)産生量変化を評価し、フローサイトメトリにより血小板活性化マーカーであるP-セレクトインの発現量を測定した。</p> <p>光透過法では、DEXが濃度依存性にアデノシン二リン酸(ADP)刺激による血小板凝集を増強することが明らかになったが、α_2受容体拮抗薬ヨヒンビン(YH)存在下では凝集抑制作用が示された。この凝集抑制作用はI_1受容体拮抗薬エファロキサン(EX)により拮抗されたが、I_2受容体拮抗薬イダゾキサンでは拮抗されなかった。散乱光法では、DEXはADP非存在下の血小板自然凝集を濃度依存性に増強し、この増強作用はYHにより拮抗された。以上の結果は、DEXはADP刺激の有無にかかわらずα_2アドレナリン受容体を介して血小板機能を増強すること、YH存在下ではI_1受容体を介して血小板機能を抑制することを示している。</p> <p>DEXは血小板中cAMP含量を低下させ、ADP刺激の有無にかかわらず、P-セレクトイン発現量を濃度依存性に増加させた。これらの作用はYHにより拮抗され、DEXのα_2アドレナリン受容体を介すると考えられたが、α_2アドレナリン受容体活性化により、アデニル酸シクラーゼが抑制されcAMP産生が減少することで血小板が活性化されるというこれまでの報告に一致している。YH存在下のDEXによる凝集抑制作用はグアニル酸シクラーゼ阻害薬メチレンブルーを加えることで拮抗された。また、DEXはI_1受容体作動薬リルメニジンと同様にYH存在下で血小板中cGMP含量を増加させたが、この増加はEXにより消失した。この結果から、DEXはI_1受容体を介してグアニル酸シクラーゼを活性化することでcGMP産生を増加させ、血小板機能抑制作用を示すと考えられる。</p> <p>以上の知見から、DEXはヒト血小板に対して2つの異なる作用、すなわちα_2アドレナリン受容体を介してcAMP産生を低下させることによる血小板機能増強作用と、I_1受容体を介してcGMP産生を増加させることによる血小板機能抑制作用を有することが明らかになった。DEXはα_2アドレナリン受容体に対してI_1受容体よりも100-1000倍高い親和性を有するという報告されているが、ヒト血小板において両受容体を介する作用の用量反応関係は今後解明する必要がある。本研究で得られた結果は、以下のような臨床上の重要な治療戦略を示唆する。集中治療領域における患者鎮静のためにDEXを長期投</p>			

与する場合には、第一に血小板に対する凝集・活性化亢進作用を考慮する必要がある。一方、高用量投与の場合や、 α_2 受容体阻害薬を同時に投与されている患者の場合には、血小板凝集・活性化阻害作用が優位になることを考慮する必要がある。
（論文審査の結果の要旨）
デクスメデトミジン（DEX）は α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、主に集中治療領域において広く用いられている鎮静薬であるが、イミダゾリン受容体に対しても親和性を有することが知られている。また、ヒト血小板にはこれらの受容体が発現していることが報告されている。そこで、本研究では、DEXがこれらの受容体を介してヒト血小板機能に及ぼす影響について、健常人静脈血から調製した血小板を用いて検討した。
DEXは、 α_2 受容体を介してアデノシン二リン酸(ADP)刺激下および非刺激下における血小板凝集とP-セレクトイン発現を亢進させ、血小板サイクリックAMP(cAMP)産生を低下させた。一方、 α_2 受容体拮抗薬ヨヒンビン存在下では、DEXはI ₁ イミダゾリン受容体とグアニル酸シクラーゼを介して血小板凝集抑制作用を示し、血小板サイクリックGMP(cGMP)産生を増加させた。このように、DEXはin vitroにおいてヒト血小板機能に対して二方向性作用すなわち増強作用と抑制作用を有することが明らかになり、これらの作用はそれぞれ α_2 受容体活性化によるcAMP産生低下とI ₁ 受容体活性化によるcGMP産生増加を介することが示唆された。この結果は、DEXを投与される重症患者において血小板機能や出血に注意する必要があることを示している。
以上の研究は麻酔薬が血小板機能に及ぼす影響の解明に貢献し、麻酔科学の発展に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成28年1月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。